

INTERNATIONALE ANMELDUNG VER
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEI

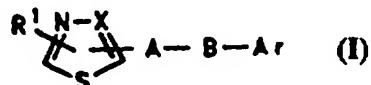
(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/435, 31/44, 31/445		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/02249 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 1. Februar 1996 (01.02.96)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/02783			(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, MX, NO, RU, SI, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(22) Internationales Anmeldedatum: 14. Juli 1995 (14.07.95)			
(30) Prioritätsdaten: P 44 25 145.9 15. Juli 1994 (15.07.94)		DE	Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).			
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): HELLENDALH, Beate [DE/DE]; Sebastian-Kneipp-Strasse 17, D-67105 Schifferstadt (DE). LANSKY, Annegret [DE/DE]; Am Dautenberg 21, D-64297 Darmstadt (DE). RENDENBACH-MÜLLER, Beatrice [DE/DE]; Portugieserweg 13, D-67435 Neustadt (DE). BACH, Alfred [DE/DE]; Neckarbaum 28, D-69123 Heidelberg (DE). UNGER, Liliane [DE/DE]; Wollstrasse 129, D-67065 Ludwigshafen (DE). TESCHENDORF, Hans-Jürgen [DE/DE]; Georg-Nuß-Strasse 5, D-67373 Dudenhofen (DE). WICKE, Karsten [DE/DE]; Ziegeleistrasse 113, D-67122 Altrip (DE).			
(74) Anwälte: KINZEBACH, Werner usw.; Reitslötter, Kinzebach & Partner, Postfach 86 06 49, D-81633 München (DE).			

(54) Title: USE OF THIAZOLE AND THIADIAZOLE COMPOUNDS AS D3 DOPAMINE RECEPTOR LIGANDS

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON THIAZOL- UND THIADIAZOLVERBINDUNGEN ALS D3 DOPAMINREZEPTORLIGAND

(57) Abstract

The use is disclosed of thiazole and thiadiazole compounds having the formula (I), in which R¹, A, B and Ar have the meanings given in the description. These compounds have a high affinity to the dopamine D₃ receptor and are therefore useful for treating diseases of the central nervous system.



(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Thiazol- und Thiadiazolverbindungen der Formel (I), worin R¹, A, B, und Ar die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen besitzen. Die ernungsgemäßen Verbindungen besitzen eine hohe Affinität zum Dopamin-D₃-Rezeptor und sind daher zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems brauchbar.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Verwendung von Thiazol- und Thiadiazolverbindungen als D3 Dopaminrezeptorligand.

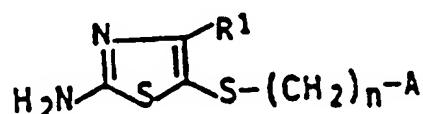
Die Erfindung betrifft die Verwendung von Thiazol- und Thiadiazolverbindungen. Die erwähnten Verbindungen besitzen wertvolle 5 therapeutische Eigenschaften und sind zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf Dopamin-D₃-Rezeptorliganden ansprechen.

Verbindungen der hier in Rede stehenden Art mit physiologischer Aktivität sind bereits bekannt. So beschreibt die US-A-4,074,049 10 Aminoalkylthiadiazone, die fungizide und Blutplättchen-aggregationshemmende Wirkung aufweisen. Die JP-A-2 153 276 beschreibt ähnliche Verbindungen, die zur Behandlung von Erkrankungen der Leber Verwendung finden.

15 In der GB-A-1 053 085 werden Aminoalkylthiadiazone beschrieben, die antitussive, analgetische, antipyretische und hypoglykämische Wirkungen zeigen. In der US-A-3,717,651 sind 5-Mercapto-substituierte Thiazole beschrieben, welche herbizide Eigenschaften besitzen.

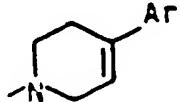
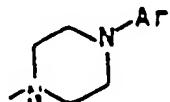
20 Die WO 89/11 476 beschreibt substituierte 2-Aminothiazole als dopaminerige Mittel, die unter anderem zur Behandlung von Psychosen und Erkrankungen des ZNS brauchbar sind.

25 Die WO 92/22 540 beschreibt aminoalkylsubstituierte 5-Mercaptothiazole der Formel:

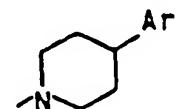


worin R¹ für H, C₁-C₅-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Thienyl steht; n für 2 bis 6 steht; und A für

35



oder



steht, wobei Ar für einen gegebenenfalls einfach durch C₁-C₅-Alkyl, C₁-C₅-Alkoxy, Amino, Halogen, Nitro, Hydroxy, Trifluormethyl oder Cyano substituierten Phenylring, einen Pyridyl-, Pyrimidinyl- oder Thienylrest steht. Diese Verbindungen sind zur 5 Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems, z.B. Parkinsonismus, Schizophrenie, und von Erkrankungen, die mit erhöhtem Blutdruck einhergehen, brauchbar.

Die WO 92/22 542 beschreibt die entsprechenden 2-Amino-5-mercaptop-10 to-1,3,4-thiadiazolderivate, die ebenfalls zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems und von Erkrankungen, die mit erhöhtem Blutdruck einhergehen, brauchbar sind.

Die WO 92/22 541 beschreibt entsprechende 2-Amino-1,3,4-thiadiazolderivate, wobei die Alkylenkette nicht über ein Schwefelatom, sondern direkt an den Thiadiazolrest gebunden ist. Auch diese Verbindungen sind zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems und von Erkrankungen, die mit erhöhtem Blutdruck einhergehen, brauchbar.

Die WO 93/21 179 beschreibt 1-Aryl-4-(ω -amido-1-alkyl und ω -imido-1-alkyl)piperazin-Verbindungen. Diese Verbindungen stellen Dopamin-D₂-Rezeptorantagonisten und 5-HT_{1A}-Rezeptoragonisten dar. Sie sind als antipsychotische Mittel, beispielsweise zur Behandlung von Schizophrenie, brauchbar.

Neuronen erhalten ihre Informationen unter anderem über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Es gibt zahlreiche Substanzen, welche ihre Wirkung über diese Rezeptoren ausüben. Eine davon ist 30 Dopamin.

Es liegen gesicherte Erkenntnisse über die Anwesenheit von Dopamin und dessen physiologische Funktion als Neurotransmitter vor. Auf Dopamin ansprechende Zellen stehen im Zusammenhang mit 35 der Etiologie von Schizophrenie und der Parkinson'schen Krankheit. Die Behandlung dieser und anderer Erkrankungen erfolgt mit Arzneimitteln, die mit den Dopaminrezeptoren in

Wechselwirkung treten.

Bis 1990 waren zwei Subtypen von Dopaminrezeptoren pharmakologisch klar definiert, nämlich die D₁- und D₂-Rezeptoren.

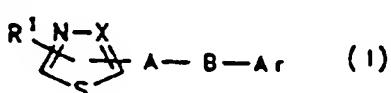
Sokoloff et al., Nature 1990, 347:146-151, hat einen dritten Subtyp gefunden, nämlich die D₃-Rezeptoren. Sie werden hauptsächlich im limbischen System exprimiert. Strukturell unterscheiden sich die D₃-Rezeptoren von den D₁- und D₂-Rezeptoren in etwa der Hälfte der Aminosäurereste.

Die Wirkung von Neuroleptika wurde im allgemeinen ihrer Affinität zu den D₂-Rezeptoren zugeschrieben. Neuere Rezeptorbindungsstudien haben dies bestätigt. Danach besitzen die meisten Dopaminantagonisten, wie Neuroleptika, hohe Affinität zu den D₂-Rezeptoren, aber nur geringe Affinität zu den D₃-Rezeptoren.

Bei den oben beschriebenen Verbindungen des Standes der Technik handelt es sich um solche D₂-Rezeptoragonisten bzw. -antagonisten.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die erfundungsgemäßen Verbindungen eine hohe Affinität zum Dopamin-D₃-Rezeptor und nur geringe Affinität zum D₂-Rezeptor aufweisen. Es handelt sich somit um selektive D₃-Liganden.

Gegenstand der vorliegenden Erfundung ist daher die Verwendung von Thiazol- und Thiadiazolverbindungen der Formel I:

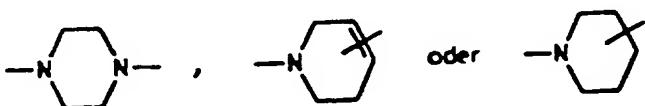


worin

A für eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₁₈-Alkylen-
gruppe steht, die gegebenenfalls wenigstens eine Gruppe
umfassen kann, die ausgewählt ist unter O, S, NR³,
CONR³, NR³CO, COO, OCO, und einer Doppel- oder Drei-
fachbindung,

B für einen Rest der Formel steht:

10



15

R¹ für H, Halogen, CN, CO₂R², NR²R³, OR³, CF₃ oder C₁-C₈-
Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₈-Alkyl oder
Halogen substituiert ist, steht;

20

R² für H, C₁-C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-
C₈-Alkyl oder Halogen substituiert ist, oder Phenyl-C₁-
C₈-alkyl steht;

25

R³ die für R² angegebenen Bedeutungen besitzt oder für
COR² oder CO₂R² steht;

30

X für N oder CR⁴ steht, wobei R⁴ für H, C₁-C₈-Alkyl, das
gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₈-Alkyl oder Halogen sub-
stituiert ist, oder Phenyl, das gegebenenfalls durch
Halogen, CF₃, C₁-C₈-Alkyl oder C₁-C₈-Alkoxy
substituiert ist, steht;

35

Ar für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Triazinyl steht,
wobei Ar gegebenenfalls ein bis vier Substituenten
aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt
sind unter H, OR³, C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl, C₂-C₈-
Alkinyl, Halogen, CN, CO₂R², NO₂, SO₂R², SO₃R², NR²R³,

sowie der Salze davon mit physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die auf Dopamin-D₃-Rezeptorantagonisten bzw. -agonisten ansprechen.

Bei den erfindungsgemäß zur Anwendung kommenden Verbindungen handelt es sich um selektive Dopamin-D₃-Rezeptor-Liganden, die 20 regioselektiv im limbischen System angreifen und aufgrund ihrer geringen Affinität zum D₂-Rezeptor nebenwirkungsärmer als klassische Neuroleptika sind. Die Verbindungen sind daher zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf Dopamin-D₃-Rezeptorantagonisten bzw. -agonisten ansprechen, z.B. zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems, insbesondere Schizophrenie, 25 Depressionen, Neurosen und Psychosen. Außerdem sind sie zur Behandlung von Schlafstörungen und Übelkeit und als Antihistamini-ka brauchbar.

30 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung besitzen die nachfolgenden Ausdrücke die anschließend angegebenen Bedeutungen:

35 Alkyl (auch in Resten wie Alkoxy, Alkylamino etc.) bedeutet eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Die Alkylgruppe kann einen oder mehrere Substituenten aufweisen, die unabhängig voneinander ausgewählt

sind unter OH und OC₁-C₈-Alkyl.

Beispiele für eine Alkylgruppe sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, t-Butyl etc.

5

Alkylen steht für geradkettige oder verzweigte Reste mit vorzugsweise 2 bis 14 Kohlenstoffatomen, besonders bevorzugt 3 bis 12 Kohlenstoffatomen und insbesondere 7 bis 12 Kohlenstoffatomen.

10 Die Alkylengruppen können gegebenenfalls wenigstens eine der oben angegebenen Gruppen umfassen. Diese kann - ebenso wie die erwähnte Doppel- oder Dreifachbindung - in der Alkylenkette an beliebiger Stelle oder am Ende der Kette angeordnet sein so, daß sie die Kette mit dem Thiazol- oder Thiadiazolrest verbindet. Letzteres ist bevorzugt. Wenn die Alkylengruppe eine Doppel- oder Dreifachbindung umfaßt, besitzt sie mindestens drei Kohlenstoffatome in der Kette.

Halogen bedeutet F, Cl, Br, I und insbesondere F, Cl, Br.

20

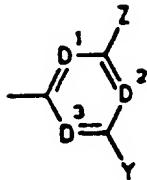
Vorzugsweise steht R¹ für H, OR³ oder NR²R³, wobei R² und R³ unabhängig voneinander für H oder C₁-C₈-Alkyl stehen.

25 Der Rest Ar kann einen, zwei, drei oder vier Substituenten aufweisen. Vorzugsweise sind sie unabhängig voneinander ausgewählt unter H, C₁-C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₈-Alkyl oder Halogen substituiert ist, Phenyl, Naphthyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen oder nicht-aromatischen Rest mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter O, N und S, CHF₂, CF₃, Halogen, NO₂, CN, OR³ oder SR² steht, wobei R² und R³ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

35 Wenn einer der Substituenten des Restes Ar für C₁-C₈-Alkyl steht, ist ein verzweigter Rest, insbesondere die Isopropyl- oder t-Butylgruppe bevorzugt.

Ar weist vorzugsweise mindestens einen Substituenten auf und steht insbesondere für

5



10

worin D¹, D² und D³ unabhängig voneinander für CR oder N stehen und R, Y und Z für H oder die oben bzw. nachfolgend angegebenen Bedeutungen stehen.

15 Vorzugsweise steht Ar für gegebenenfalls substituiertes Phenyl, 2-, 3- oder 4-Pyridinyl oder 2-, 4(6)- oder 5-Pyrimidinyl.

Wenn einer der Substituenten des Restes Ar für einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring steht, so handelt es sich 20 beispielsweise um einen Pyrrolidin-, Piperidin-, Morpholin-, Piperazin-, Pyridin-, Pyrimidin-, Triazin-, Pyrrol-, Thiophen-, Thiazol-, Imidazol-, Oxazol-, Isoxazol-, Pyrazol-, oder Thiadiazolrest.

25 Wenn einer der Substituenten des Restes Ar für einen carbocyclischen Rest steht, handelt es sich insbesondere um einen Phenyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylrest.

30 Wenn Ar mit einem carbocyclischen oder heterocyclischen Rest kondensiert ist, steht Ar insbesondere für einen Naphthalin-, Di- oder Tetrahydronaphthalin-, Chinolin-, Di- oder Tetrahydrochinalin, Indol-, Dihydroindol-, Benzimidazol-, Benzothiazol-, Benzothiadiazol-, Benzopyrrol- oder Benzotriazolrest.

35 Eine bevorzugte Ausführungsform sind die Verbindungen der Formel I, worin A für C₃-C₁₄-Alkylen, insbesondere C₃-C₁₂-Alkylen steht, das gegebenenfalls wenigstens eine Gruppe umfaßt, die ausgewählt

ist unter O, S, NR³ und einer Doppel- oder Dreifachbindung.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform ist die Verwendung von Verbindungen der Formel I, worin

5 R^1 für H, OR^3 oder NR^2R^3 steht, wobei R^2 und R^3 unabhängig voneinander für H, C_1-C_8 -Alkyl oder Phenyl- C_1-C_8 -alkyl stehen,

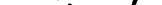
10 R^4 für H oder C_1-C_8 -Alkyl steht, wenn X für CR^4 steht,

A für C_3 - C_{12} -Alkylen steht, das gegebenenfalls wenigstens eine Gruppe umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S, NR^3 und einer Doppel- oder Dreifachbindung;

20 Ar für Phenyl, Pyrimidinyl oder Pyridyl steht, das gegebenenfalls einen, zwei, drei oder vier Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, C_1 - C_8 -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC_1 - C_8 -Alkyl oder Halogen substituiert ist, Phenyl, Naphthyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen oder nicht-aromatischen Rest mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter O, N und S, CHF_2 , CF_3 , Halogen, NO_2 , CN, OR^3 oder SR^2 steht, wobei R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

25

30 Besonders bevorzugt sind dabei Verbindungen der Formel I, worin

B für  oder  steht.

35 Eine weitere bevorzugte Ausführungsform ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I, worin

Ar für Phenyl steht, das einen, zwei, drei oder vier Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, C₁-C₈-Alkyl, Phenyl, Naphthyl, Pyrrolyl, CHF₂, CF₃, Halogen, NO₂, CN, OH, OC₁-C₈-Alkyl, SH und SC₁-C₈-Alkyl.

5 Besonders bevorzugt steht Ar für Phenyl mit einem oder zwei Substituenten, die in 3- bzw. 3,5-Position stehen.

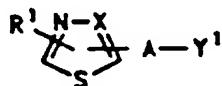
10 Eine weitere bevorzugte Ausführungsform ist die Verwendung von Verbindungen der Formel I, worin Ar für Pyrimidinyl steht, das ein bis drei Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl, Pyrrolyl, OH, OC₁-C₈-Alkyl, CHF₂, CF₃ und Halogen, oder 15 worin Ar für Pyridinyl steht, das ein bis vier Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl, C₂-C₈-Alkinyl, Phenyl, Naphthyl, Pyrrolyl, OH, OC₁-C₈-Alkyl, CHF₂, CF₃, CN und Halogen.

20 Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I, worin A für eine geradkettige oder verzweigte C₇-C₁₈-Alkylengruppe steht, die gegebenenfalls eine Gruppe umfassen kann, die ausgewählt ist unter O, S, NR³, CONR³, NR³CO, COO, OCO oder einer Doppel- oder Dreifachbindung, und R¹, R³, B und Ar die 25 oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

Die Erfindung umfaßt auch die Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I, mit physiologisch verträglichen Säuren. Als physiologisch verträgliche organische und anorganische Säuren 30 kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Weinsäure, Adipinsäure oder Benzoësäure in Betracht. Weitere brauchbare Säuren sind in Fortschritte der Arzneimittelforschung, Band 10, Seiten 224 ff, Birkhäuser Verlag, Basel und 35 Stuttgart, 1966, beschrieben.

Die Verbindungen der Formeln I können ein oder mehrere Asymmetrizentren aufweisen. Zur Erfindung zählen daher nicht nur die Racemate, sondern auch die betreffenden Enantiomere und Diastereomere. Auch die jeweiligen tautomerischen Formen zählen zur Erfin-
5 dung.

Die Herstellung der Verbindungen der Formeln I kann analog zu üblichen Methoden erfolgen, wie z. B. beschrieben in Houben Weyl, 10 "Handbuch der Organischen Chemie", Ernst Schaumann (Hrsg.), 4. Aufl. Thieme Verlag, Stuttgart 1994, Band E8/d, S. 189ff.; A. R. Katritzky, C.W. Rees (ed.), "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", 1. Aufl., und der dort zitierten Literatur. Das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen besteht darin, daß man 15
i) eine Verbindung der allgemeinen Formel II:



20

worin Y^1 für eine übliche Abgangsgruppe steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III:

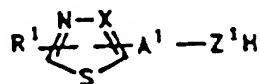
25



umgesetzt;

30 ii) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder NR^3 umfaßt:

a) einer Verbindung der allgemeinen Formel IV:



35

worin Z^1 für O, S oder NR^3 steht und A^1 für C_0-C_{18} -Alkylen steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI

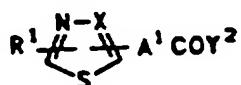


10 worin γ^1 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt und A^2 für C_1-C_{18} -Alkylen steht, wobei A^1 und A^2 zusammen 7 bis 18 Kohlenstoffatome aufweisen, umsetzt;

iii) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe COO oder CONR^3 umfaßt:

15

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel VII:



20

25 worin Y^2 für OH, OC_1-C_4 -Alkyl, Cl oder zusammen mit CO für eine aktivierte Carboxylgruppe steht, und A^1 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, mit einer Verbindung der Formel VIII:

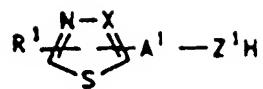


30 worin A^2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, und
 z^1 für OH oder NHR^3 steht, umsetzt,

iv) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe OCO oder NR^3CO umfaßt:

35

a) eine Verbindung der Formel IV



5 worin Z^1 für 0 oder NR^3 steht, mit einer Verbindung der Formel X:



10 worin A^2 und γ^2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, umsetzt, wobei R^1 , R^2 , A, B und Ar die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

15 Zur Behandlung der oben erwähnten Erkrankungen werden die erfundungsgemäßen Verbindungen in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal) verabreicht. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachen-Raum erfolgen.

20 Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis etwa 10 bis 1000 mg pro Patient und Tag bei oraler Gabe und etwa 1 bis 500 mg pro Patient und Tag bei parenteraler Gabe.

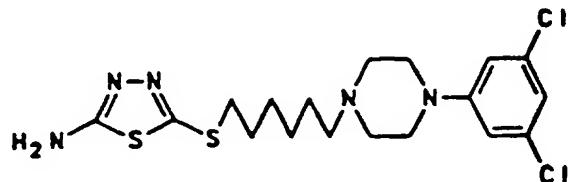
25 Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Mittel, die die erfundungsgemäßen Verbindungen enthalten. Diese Mittel liegen in den üblichen galenischen Applikationsformen in fester oder flüssiger Form vor, beispielsweise als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, 30 Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen oder Sprays. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln, wie Tablettenbindemitteln, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Die so erhaltenen

Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 1 bis 99 Gew.-%.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung,
5 ohne sie zu begrenzen.

Beispiel 1:

10



15 a) 2-Amino-5-(6-chlorhexylmercapto)-1,3,4-thiadiazol

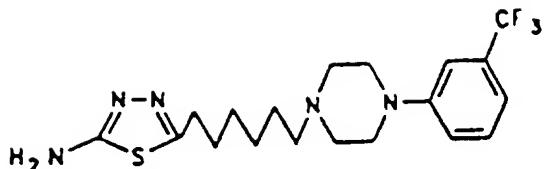
5 g 2-Amino-5-mercaptop-1,3,4-thiadiazol, 7,5 g 1,6-Bromchlorhexan und 4,07 g Triethylamin wurden in 100 ml Tetrahydofuran 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde abgesaugt, das Filtrat eingeengt, der verbleibende Rückstand mit Wasser gewaschen und anschließend getrocknet. Es verbleiben 8,2 g (\approx 91 % Ausbeute) Produkt.

20 b) 2-Amino-5-(6-(3,5-dichlorphenylpiperazinyl)hexylmercapto)-
25 1,3,4-thiadiazol)

2,2 g Produkt aus 1a), 2,08 g 3,5-Dichlorphenylpiperazin und 1 g Triethylamin wurden in 4 ml DMF 1 Stunde auf 100° C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser versetzt, 3-mal mit Methylchlorid extrahiert, über $MgSO_4$ getrocknet, eingeengt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (Laufmittel: $CH_2Cl/CH_3OH = 9/1$). Man erhält 1,0 g (\approx 25 % Ausbeute) Produkt. Smp.: 130° C.

Beispiel 2

5



a) 5-Amino-2-(6-bromhexyl)-1,3,4-thiadiazol

10 5 g 7-Bromheptansäure und 2,17 g Thiosemicarbazid wurden in 50 ml Dioxan bei 90° C vorgelegt und bei dieser Temperatur 4,0 g POCl₃ zugetropft. Anschließend wurde 1 Stunde bei 90° C gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung mit Wasser versetzt und 3-mal mit Methylenechlorid extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Man erhielt 6,1 g (= 96 % Ausbeute) Produkt als Rückstand.

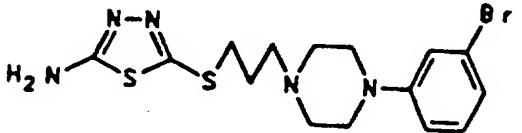
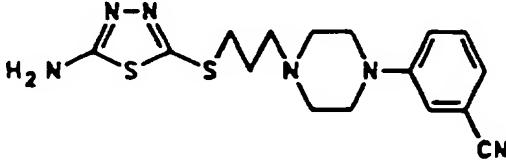
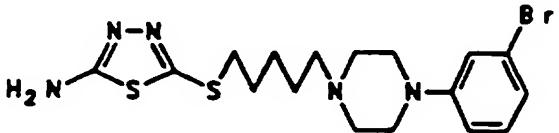
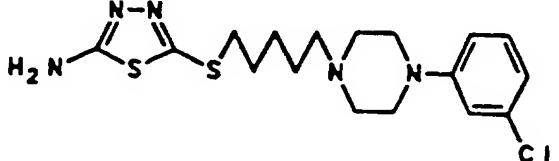
15 b) 2,5 g Produkt 2a), 2,18 g m-Trifluormethylphenylpiperazin und 1,92 g Triethylamin wurden in 3 ml DMF 1 Stunde bei 20 100° C gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte wie unter 1b). Man erhielt 1,4 g (= 36 % Ausbeute) Produkt. Smp.: 134-136° C.

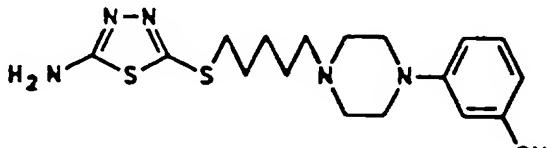
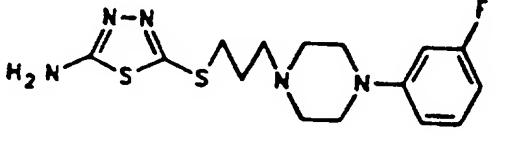
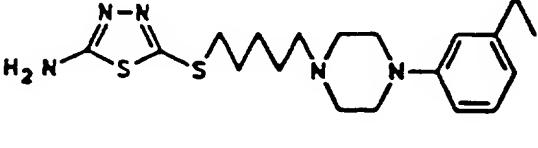
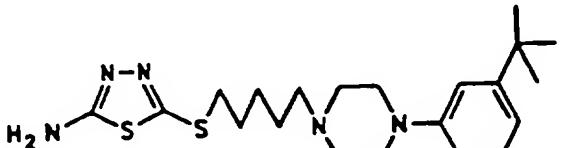
In analoger Weise wurden die in den nachfolgenden Tabellen 1 bis 3 angegebenen Verbindungen hergestellt.

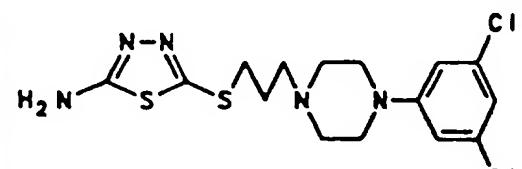
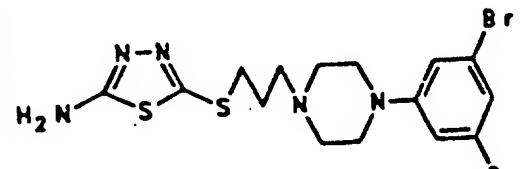
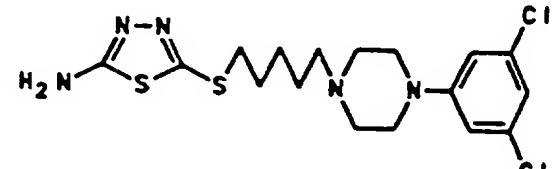
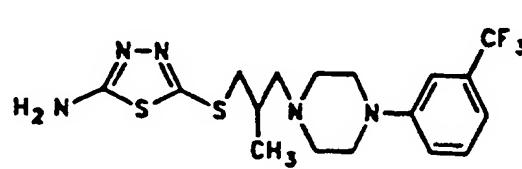
25

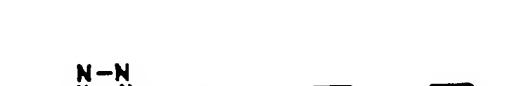
Die in den nachfolgenden Tabellen 4 bis 8 aufgeführten Verbindungen können ebenfalls in analoger Weise hergestellt werden.

5 Tabelle 1

Nr.	Beispiel	physikalische Daten, H-NMR (δ ,ppm) Smp. (°C)
3		1,8(2H);2,4(6H);3,08(2H); 3,13(4H);6,9(2H);7,05(1H); 7,12(1H);7,3(2H)
4		1,8(2H);2,43(6H); 3,1(2H);3,18(4H); 7,1(1H);7,25(4H); 7,35(1H)
5		191 - 194
6		140 - 143

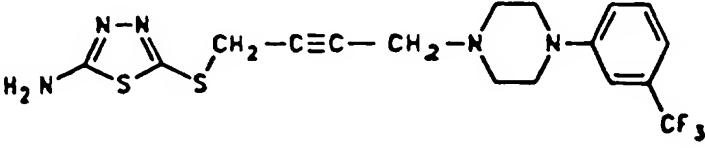
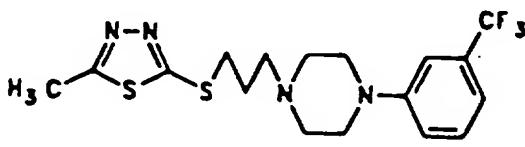
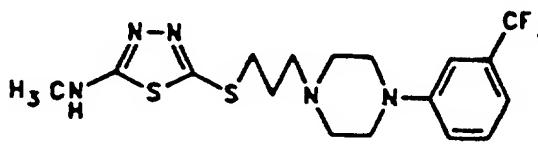
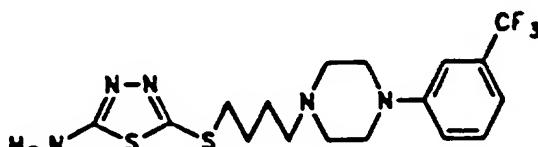
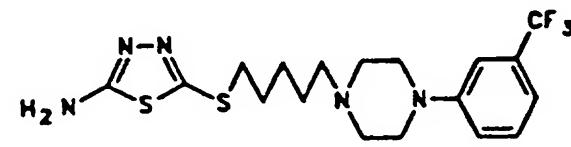
7		117- 119
8		1,5(4H); 1,8(2H); 2,4(2H); 2,6(4H); 3,18(2H); 3,22(4H); 5,1(2H); 7,1(3H); 7,3(1H)
9		1,8(2H); 2,45(6H); 3,1(2H); 3,15(4H); 6,55(1H); 6,75(2H); 7,2(1H); 7,3(2H)
5		1,25(3H); 1,5(4H); 1,78(2H); 2,4(2H); 2,6(6H); 3,2(6H); 5,1(2H); 6,75(3H); 7,2(1H)
11		1,3(9H); 1,5(4H); 1,8(2H); 2,4(2H); 2,6(4H); 3,2(6H); 5,25(2H); 6,75(1H); 6,95(1H); 7,0(1H); 7,21(1H)

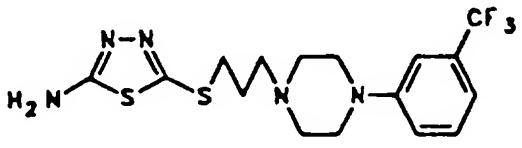
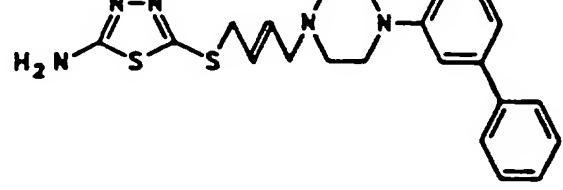
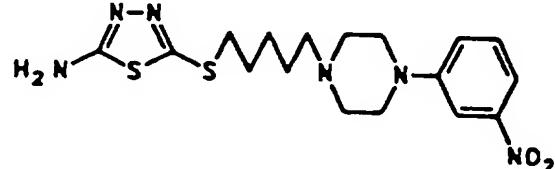
12		1.4(3H); 1.5(4H); 1.8(2H); 2.35(2H); 2.55(4H); 3.18(6H); 4.0(2H); 5.2(2H); 6.4(1H); 6.48(1H); 6.53(1H); 7.15(1H)	
13		1.82 (2H); 2.45(6H); 3.1(2H); 3.2(4H); 6.85(1H); 6.95(2H); 7.3(2H)	
14		146-149	
15		1.4(4H); 1.65(2H); 2.25(2H); 2.4(4H); 3.05(2H); 3.2(4H); 6.82(1H); 6.95(2H); 7.3(2H)	
5	16		96 - 110

17		2.0(2H); 2.48(3H); 2.51(2H); 2.58(4H); 3.2(6H); 5.38 (2H); 6.75(2H); 6.82(1H); 7.17(1H)
18		1.5(4H); 1.8(2H); 2.4(2H); 2.48(3H); 2.6(4H); 3.15(6H); 5.2(2H); 6.75(2H); 6.82(1H); 7.2(1H)
19		1.7(2H); 1.8(2H); 2.4(2H); 2.6(4H); 3.05(3H); 3.15(2H); 3.22(4H); 5.7(1H); 7.1(3H); 7.35(1H)
20		1.55(4H); 1.8(2H); 2.4(2H); 2.6(4H); 3.2(2H); 3.25(4H); 5.15(2H); 6.6(1H); 7.0(2H); 7.03(1H); 7.32(1H)
21		2.0(2H); 2.55(2H); 2.6(4H); 3.22(4H); 3.3(2H); 7.1(3H); 7.22(1H); 7.35(1H); 7.7(1H)

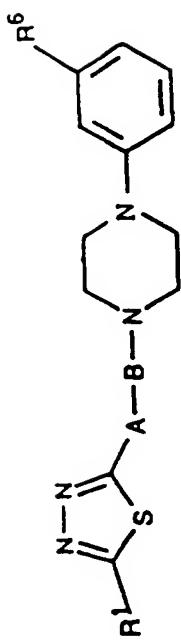
22		1.2(6H); 1.95(2H); 2.5(2H); 2.6(4H); 2.85(1H); 3.15(6H); 6.05(2H); 6.75(2H); 6.8(1H); 6.18(1H)
23		170 - 175
24		220 - 222 (Hydrochlorid)
25		2.08(2H); 2.55(2H); 2.6(4H); 3.25(4H); 3.45(2H); 7.1 (3H); 7.3(1H); 9.0(1H)
5		1.8(2H); 2.5(2H); 2.6(4H); 2.7(2H); 3.22(4H); 5.6(2H); 7.05(4H); 7.35(1H)

27		106 - 112
28		1,85(2H); 2,5(2H); 2,6(2H); 3,1(4H); 3,35(2H); 6,3(1H); 7,3(2H); 7,6(2H); 7,75(2H)
29		1,45(4H); 1,68(2H); 2,4(2H); 2,6(2H); 3,05(4H); 3,3(2H); 6,3(1H); 7,28(2H); 7,6(2H); 7,75(2H)
30		128 - 130 (Dihydrochlorid)
5		1,83(2H); 2,43(2H); 2,5(4H); 3,1(2H); 3,15(4H); 6,92(1H); 6,96(1H); 7,1(2H); 7,3(2H); 7,35(1H)

32		129 - 130
33		2,55(2H); 2,75(3H); 3,25(2H); 3,45(2H); 3,7(8H); 7,05(1H); 7,13(1H); 7,19(1H); 7,4(1H); (Dihydrochlorid)
34		2,0(2H); 2,55(2H); 2,6(4H); 3,05(3H); 3,2(6H); 7,1 (3H); 7,35(1H)
35		1,6(4H); 2,3(2H); 2,5(4H); 3,05(2H); 3,2(4H); 7,02(1H); 7,1(1H); 7,2(1H); 7,3(2H); 7,4(1H)
5		1,45(4H); 1,65(2H); 2,3(2H); 2,5(4H); 3,05(2H); 3,2(4H); 7,05(1H); 7,15(1H); 7,2(1H); 7,3(2H); 7,4(1H)

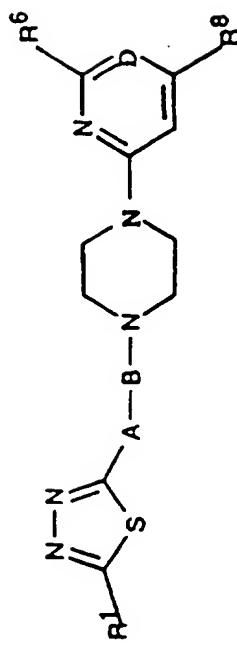
37		120
38		188 - 190 (Trihydrochlorid)
39		107 - 110
40		131 - 132
5		134 - 135

42		108-109
43		140-141
44		137-139
45		127-130
5		139-142

Tabelle 2

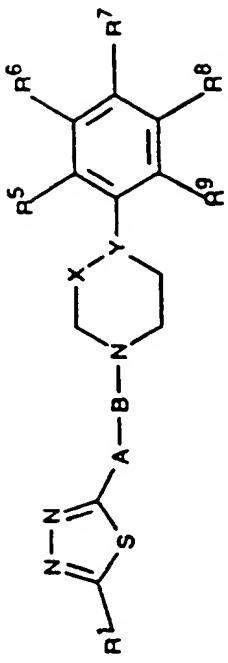
Bsp.	Nr.	R ¹	R ⁶	A	B	Schmp [°C]
47		NH ₂	CF ₃	S	-CH ₂ C(CH ₃)=CHCH ₂ -	152-154°
48		NH ₂	CF ₃	S	-(CH ₂) ₉ -	118-123°
49		NH ₂	iProp	S	-(CH ₂) ₇ -	98-101°
50		NH ₂	CN	S	-(CH ₂) ₇ -	162-166°
51		NH ₂	CN	S	-(CH ₂) ₈ -	98-102°
52		NH ₂	iProp	S	-(CH ₂) ₈ -	95-99°

Tabelle 3



Bsp. Nr.	R ¹	R ⁶	R ⁸	D	A	B	Schmp. [°C]
53	NH ₂	CF ₃	H	CH	S	-CH ₂ CH=CHCH ₂ -	116-119°
54	NH ₂	1-Pyrrolyl	CH ₃	N	S	-(CH ₂) ₅ -	145-148°
55	NH ₂	tBut	CF ₃	N	S	-(CH ₂) ₃ -	128-130°
56	NH ₂	1-Pyrrolyl	CH ₃	N	S	-(CH ₂) ₃ -	130-132°
57	NH ₂	iProp	CF ₃	N	S	-(CH ₂) ₃ -	109-111°
58	NH ₂	tBut	tBut	N	S	-(CH ₂) ₃ -	142-145°

Tabelle 4



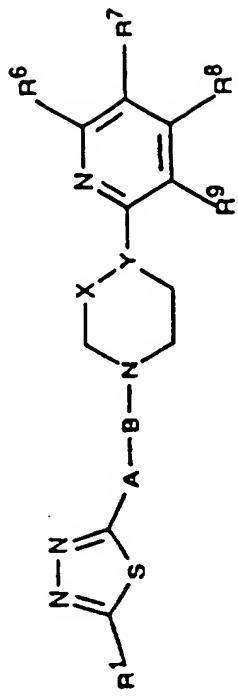
Beisp. Nr.	R1	R5	R6	R7	R8	R9	X-Y	A	B
59	NH ₂	H	tBut	H	Me	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
60	NH ₂	H	tBut	H	Ph	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
61	NH ₂	H	tBut	H	1-Pyridyl	H	CH ₂ -N	NH	-(CH ₂) ₃ -
62	NH ₂	H	iProp	H	2-Naph	H	CH=C	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
63	NH ₂	H	Et	H	tBut	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
64	NH ₂	OMe	tBut	H	H	H	CH=C	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
65	NH ₂	OMe	CF ₃	H	H	H	CH=C	S	-(CH ₂) ₃ -
66	NH ₂	H	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂ -N	NH	-(CH ₂) ₃ -
67	NH ₂	OiProp	iProp	H	H	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
68	NH ₂	H	H	CN	tBut	H	CH ₂ -N	O	-(CH ₂) ₃ -
69.	NH ₂	H	H	F	tBut	H	CH=C	S	-(CH ₂) ₃ -
70	NH ₂	H	H	Cl	iProp	H	CH ₂ -N	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
71	NH ₂	H	tBut	H	H	OMe	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
72	NH ₂	OMe	tBut	H	tBut	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
73	NH ₂	OMe	tBut	H	CF ₃	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
74	NH ₂	OMe	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂ -N	NH	-(CH ₂) ₃ -

Beisp. Nr.	R1	R5	R6	R7	R8	R9	X-Y	A	B
75	NH ₂	H	nProp	CN	tBut	H	CH=C	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃
76	NH ₂	H	CF ₃	CN	iProp	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃
77	NH ₂	H	Ph	C=CH	tBut	H	CH=C	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃
78	NH ₂	OMe	tBut	CN	H	H	CH=C	S	-(CH ₂) ₃
79	NH ₂	H	tBut	CN	CF ₃	OMe	CH ₂ -N	NH	-(CH ₂) ₃
80	NH ₂	OMe	nProp	F	tBut	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃
81	NH ₂	H	Ph	CN	tBut	Me	CH ₂ -N	O	-(CH ₂) ₃
82	NH ₂	OMe	tBut	F	H	H	CH=C	S	-(CH ₂) ₃
83	NH ₂	H	iProp	H	H	OMe	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃
84	NH ₂	H	tBut	H	Me	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃
85	NH ₂	H	tBut	H	Ph	H	CH ₂ -N	NH	-(CH ₂) ₄
86	NH ₂	H	tBut	H	1-Pyromyl	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₄
87	NH ₂	H	iProp	H	2-Naphyl	H	CH ₂ -N	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃
88	NH ₂	H	Et	H	tBut	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₅
89	NH ₂	OMe	tBut	H	H	H	CH ₂ -N	O	-(CH ₂) ₅
90	NH ₂	OMe	CF ₃	H	H	H	CH=C	NH	-(CH ₂) ₄
91	NH ₂	H	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂ -N	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₄
92	NH ₂	OiProp	iProp	H	H	H	CH=C	S	-(CH ₂) ₃
93	NH ₂	H	H	CN	tBut	H	CH ₂ -N	NH	-(CH ₂) ₃
94	NH ₂	H	H	F	tBut	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃
95	NH ₂	H	H	Cl	iProp	H	CH=C	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃
96	NH ₂	H	tBut	H	H	OMe	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃

Beisp. Nr.	R1	R5	R6	R7	R8	R9	X-Y	A	B
97	NH ₂	OMe	iBuI	H	iBuI	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₄ -
98	NH ₂	OMe	iBuI	H	CF ₃	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
99	NH ₂	OMe	CF ₃	H	iBuI	H	CH ₂ -N	NH	-(CH ₂) ₅ -
100	NH ₂	H	nProp	CN	iBuI	H	CH=C	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
101	NH ₂	H	CF ₃	CN	iProp	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₄ -
102	NH ₂	H	Ph	C=CH	iBuI	H	CH=C	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
103	NH ₂	OMe	iBuI	CN	H	H	CH=C	S	-(CH ₂) ₆ -
104	NH ₂	H	iBuI	CN	CF ₃	OMe	CH ₂ -N	NH	-(CH ₂) ₃ -
105	NH ₂	OMe	nProp	F	iBuI	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₅ -
106	NH ₂	H	Ph	CN	iBuI	Me	CH ₂ -N	O	-(CH ₂) ₃ -
107	NH ₂	OMe	iBuI	F	H	H	CH=C	S	-(CH ₂) ₄ -
108	NH ₂	H	iProp	H	H	OMe	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
109	NHMe	H	iBuI	H	Me	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
110	NHMe	H	iBuI	H	Ph	H	CH ₂ -N	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
111	NHMe	H	iBuI	H	1-Pyromolyl	H	CH ₂ -N	NH	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
112	NHMe	H	iProp	H	2-Naphl	H	CH ₂ -N	S	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
113	OH	OMe	iBuI	H	iBuI	H	CH ₂ -N	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
114	OH	OMe	CF ₃	H	H	H	CH ₂ -N	NH	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
115	OH	OMe	CF ₃	H	iBuI	H	CH ₂ -N	S	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
116	OH	OiProp	iProp	H	H	H	CH=C	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
117	OMe	H	H	CN	iBuI	H	CH=C	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -

Beisp. Nr.	R1	R5	R6	R7	R8	R9	X-Y	A	B
119	OMe	H	H	F	tBut	H	CH=C	S	-CH ₂ C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
120	OMe	H	H	Cl	iProp	H	CH=C	O	-CH ₂ C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
121	OMe	H	tBut	H	H	OMe	CH=C	NH	-CH ₂ C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
122	NHMe	OMe	tBut	H	tBut	H	CH ₂ -N	S	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
123	NHMe	OMe	tBut	H	CF ₃	H	CH ₂ -N	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
124	NHMe	OMe	CF ₃	H	tBut	H	CH ₂ -N	S	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
125	NHMe	H	nProp	CN	tBut	H	CH ₂ -N	NH	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
126	NHMe	H	CF ₃	CN	iProp	H	CH ₂ -N	S	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
127	OH	H	Ph	C≡CH	tBut	H	CH ₂ -N	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
128	OH	OMe	tBut	CN	H	H	CH ₂ -N	NH	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
129	OH	H	tBut	CN	CF ₃	OMe	CH ₂ -N	S	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
130	OH	OMe	nProp	F	tBut	H	CH=C	CH ₂ -	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
131	OMe	H	Ph	CN	tBut	Me	CH=C	CH ₂ -	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
132	OMe	OMe	tBut	F	H	H	CH=C	S	-CH ₂ C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
133	OMe	H	iProp	H	H	OMe	CH=C	S	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -

Tabelle 5

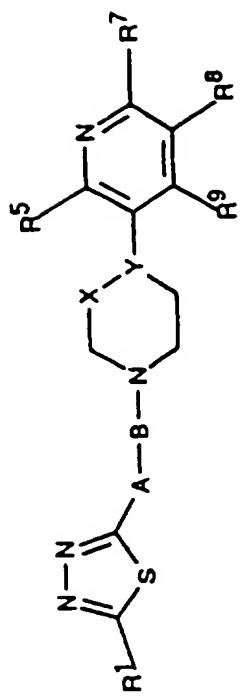


Beisp. Nr.	R1	R6	R7	R8	R9	X-Y	A	B
134	NH ₂	iBuI	H	tBuI	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
135	OH	iBuI	CN	H	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
136	NHMe	iBuI	H	H	OMe	CH ₂ -N	NH	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
137	NH ₂	H	CN	iBuI	H	CH=C	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
138	NHMe	CF ₃	H	iBuI	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
139	NH ₂	nProp	H	iProp	H	CH=C	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
140	NHMe	H	H	iProp	OMe	CH=C	S	-(CH ₂) ₃ -
141	NH ₂	iBuI	H	iBuI	H	CH ₂ -N	NH	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
142	NH ₂	iBuI	CN	H	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₄ -
143	NHMe	iBuI	H	H	OMe	CH ₂ -N	O	-(CH ₂) ₃ -
144	OH	H	CN	iBuI	H	CH=C	S	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
145	NH ₂	CF ₃	H	iBuI	H	CH ₂ -N	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
146	NH ₂	nProp	H	iProp	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
147	NH ₂	nProp	CN	iBuI	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₄ -
148	OH	CF ₃	CN	iProp	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -

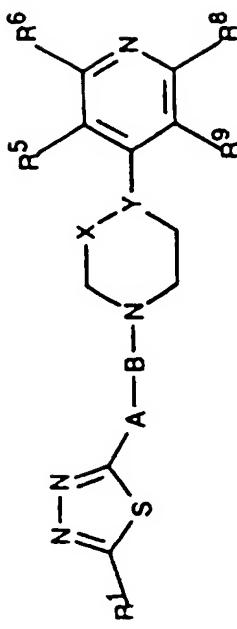
Beisp. Nr.:	R1	R6	R7	R8	R9	X-Y	A	B
149	NHMe	Ph	C=CH	tBut	H	CH ₂ -N	NH	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
150	NH ₂	tBut	CN	tBut	H	CH=C	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
151	NHMe	tBut	H	nProp	OMe	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
152	NH ₂	Ph	H	tBut	OMe	CH=C	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₅ -
153	NHMe	CF ₃	H	tBut	OMe	CH=C	S	-(CH ₂) ₃ -
154	NH ₂	tBut	F	H	Me	CH ₂ -N	NH	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
155	NH ₂	nProp	CN	tBut	Me	CH ₂ -N	S	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
156	OH	nProp	C=CH	tBut	OMe	CH=C	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
157	NHMe	tBut	CN	H	OMe	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₄ -
158	OH	H	H	iProp	OMe	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -

Tabelle 6

Beisp. Nr.	R1	R5	R7	R8	R9	X-Y	A	B	
								R5	R7
159	NH ₂	OMe	H	tBut	H	CH ₂ -N	S	-CH ₂ -	-CH ₂ -
160	OH	OMe	H	CF ₃	H	CH ₂ -N	S	-CH ₂ -	-CH ₂ -
161	NHMe	OMe	H	tBut	H	CH ₂ -N	NH	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	
162	NH ₂	H	CN	tBut	H	CH=C	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	
163	NHMe	H	F	tBut	H	CH ₂ -N	S	-CH ₂ -	-CH ₂ -
164	NH ₂	Me	Cl	iProp	H	CH=C	S	-CH ₂ -	-CH ₂ -
165	NHMe	H	H	iProp	OMe	CH ₂ -C	S	-CH ₂ -	-CH ₂ -
166	NH ₂	H	H	tBut	OMe	CH ₂ -N	NH	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	
167	NH ₂	CN	H	CF ₃	H	CH ₂ -N	S	-CH ₂ -	-CH ₂ -
168	NHMe	H	CN	H	OMe	CH ₂ -N	O	-CH ₂ -	-CH ₂ -
169	OH	H	H	tBut	OEt	CH=C	S	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	
170	NH ₂	H	CN	tBut	H	CH ₂ -N	-CH ₂ -	-CH ₂ -	-CH ₂ -
171	NH ₂	Me	H	iProp	H	CH ₂ -N	S	-CH ₂ -	-CH ₂ -
172	NH ₂	OMe	CN	tBut	H	CH ₂ -N	S	-CH ₂ -	-CH ₂ -
173	NH ₂	OMe	Me	tBut	H	CH ₂ -N	S	-CH ₂ -	-CH ₂ -



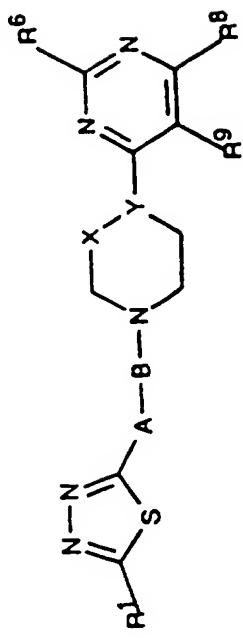
Beisp. Nr.	R1	R5	R7	R8	R9	X-Y	A	B
174	NHMe	H	CN	iBut	OMe	CH ₂ -N	NH	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
175	NH ₂	Me	H	iBut	OMe	CH=C	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH-CH ₂ -
176	NH ₂	H	Cl	CF ₃	Me	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₅ -
177	NHMe	OMe	CN	iBut	Me	CH=C	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
178	OH	Me	Me	iProp	Me	CH=C	S	-(CH ₂) ₄ -
179	OH	OMe	H	iProp	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -

Tabelle 7

Beisp. Nr.	R1	R5	R6	R8	R9	X-Y	A	B
180	NH ₂	H	tBut	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -	
181	OH	H	tBut	Ph	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -	
182	NHMe	H	tBut	1-Pyromyl	CH ₂ -N	NH	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	
183	NH ₂	H	nPropyl	tBut	CH=C	-CH ₂ -	-CH ₂ -C(CH ₃)-CH-CH ₂ -	
184	NHMe	H	CF ₃	tBut	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -	
185	NH ₂	H	2-Naphl	tBut	CH=C	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	
186	NHMe	OMe	tBut	H	CH=C	S	-(CH ₂) ₃ -	
187	NH ₂	OMe	iProp	H	CH ₂ -N	NH	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	
188	NH ₂	OMe	H	CF ₃	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₄ -
189	NHMe	H	tBut	H	OMe	O	-(CH ₂) ₃ -	
190	OH	H	iProp	H	Me	CH ₂ -C	S	-CH ₂ -C(CH ₃)-CH-CH ₂ -
191	NH ₂	CN	tBut	H	H	CH ₂ -N	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
192	NH ₂	H	H	CF ₃	Me	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
193	NHMe	OMe	tBut	iProp	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₄ -
194	OH	OMe	CF ₃	tBut	H	CH ₂ -N	NH	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -

<u>Beisp. Nr.</u>	<u>R1</u>	<u>R5</u>	<u>R6</u>	<u>R8</u>	<u>R9</u>	<u>X-Y</u>	<u>A</u>	<u>B</u>
195	NH ₂	Me	tBuI	nProp	H	CH=C	CH ₂	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂
196	NH ₂	Me	tBuI	H	OMe	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₅
197	NH ₂	OMe	tBuI	tBuI	OMe	CH=C	CH ₂	-(CH ₂) ₃
198	NH ₂	Me	CF ₃	tBuI	OMe	CH=C	S	-(CH ₂) ₄
199	OH	H	nProp	tBuI	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃

Tabelle 8



Beispiel. Nr.	R1	R6	R8	R9	X-Y	A	B
200	NH2	tBut	Ph	H	CH2-N	-CH2-	-(CH2)3-
201	NH2	tBut	2-Naph	H	CH2-N	S	-CH2-C(CH3)=CH-CH2-
202	NH2	tBut	1-Pyrrolyl	H	CH2-N	S	-(CH2)3-
203	NHMe	tBut	CHex	H	CH=C	-CH2-	-(CH2)3-
204	NH2	tBut	nHex	H	CH2-N	S	-(CH2)5-
205	NH2	tBut	H	OMe	CH2-N	-CH2-	-(CH2)3-
206	NHMe	tProp	H	OMe	CH2-N	S	-CH2-C(CH3)=CH-CH2-
207	NH2	H	CH3	OMe	CH=C	NH	-(CH2)3-
208	NH2	H	iProp	OMe	CH2-N	O	-CH2-CH=CH-CH2-
209	NH2	tBut	tBut	OMe	CH2-N	-CH2-	-(CH2)3-
210	NHMe	tBut	iProp	OMe	CH2-N	S	-CH2-C(CH3)=CH-CH2-
211	NH2	Ph	tBut	Cl	CH2-N	S	-(CH2)4-
212	NH2	2-Naph	tBut	Me	CH=C	-CH2-	-(CH2)3-
213	NH2	tBut	CF3	OMe	CH2-N	S	-(CH2)3-
214	NH2	tBut	H	CH3	CH2-N	S	-(CH2)3-

Beisp. Nr.	R1	R6	R8	R9	X-Y	A	B
215	NH ₂	tBut	Ph	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₃ -
216	NH ₂	tBut	2-Naph	H	CH=C	NH	-(CH ₂) ₃ -
217	NH ₂	tBut	1-Pyrrolyl	H	CH ₂ -N	O	-CH ₂ C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
218	NH ₂	tBut	cHex	H	CH ₂ -N	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
219	OH	tBut	nHex	H	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₄ -
220	OH	tBut	H	OMe	CH=C	S	-(CH ₂) ₄ -
221	OMe	tProp	H	OMe	CH ₂ -N	-CH ₂ -	-CH ₂ CH=CH-CH ₂ -
222	OMe	H	CH ₃	OMe	CH ₂ -N	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
223	NCH ₂ Ph	H	tProp	OMe	CH ₂ -N	S	-CH ₂ C(CH ₃)=CH-CH ₂ -
224	OH	tBut	tBut	OMe	CH ₂ -N	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
225	OH	tBut	tProp	OMe	CH ₂ -N	S	-CH ₂ CH=CH-CH ₂ -
226	OMe	Ph	tBut	Cl	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₅ -
227	OMe	2-Naph	tBut	Me	CH=C	-CH ₂	-(CH ₂) ₃ -
228	NCH ₂ Ph	tBut	CF ₃	OMe	CH ₂ -N	S	-(CH ₂) ₄ -
229	NHMe	tBut	H	CH ₃	CH=C	S	-(CH ₂) ₃ -

Beispiele für galenische Applikationsformen:

A) Tabletten

5 Auf einer Tablettenpresse werden in üblicher Weise Tabletten folgender Zusammensetzung gepreßt:

40 mg	Substanz des Beispiels 1
120 mg	Maisstärke
10 13,5 mg	Gelatine
45 mg	Milchzucker
2,25 mg	Aerosil® (chemisch reine Kieselsäure in submikroskopisch feiner Verteilung)
15 6,75 mg	Kartoffelstärke (als 6 %iger Kleister)

B) Dragees

20 mg	Substanz des Beispiels 4
20 60 mg	Kernmasse
70 mg	Verzuckerungsmasse

Die Kernmasse besteht aus 9 Teilen Maisstärke, 3 Teilen Milchzucker und 1 Teil Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Mischpolymerisat 25 60:40. Die Verzuckerungsmasse besteht aus 5 Teilen Rohrzucker, Teilen Maisstärke, 2 Teilen Calciumcarbonat und 1 Teil Talk. Die so hergestellten Dragees werden anschließend mit einem magensaftresistenten Überzug versehen.

30 Biologische Untersuchungen - Rezeptorbindungsstudien1) D₃-Bindungstest

Für die Bindungsstudien wurden klonierte humane D₃-Rezeptor-exprimierende CCL 1,3 Mäusefibroblasten, erhältlich bei Res. Biochemicals Internat. One Strathmore Rd., Natick, MA 01760-2418 USA, eingesetzt.

Zellpräparation

Die D₃ exprimierenden Zellen wurden in RPMI-1640 mit 10 % fötalem Kälberserum (GIBCO Nr. 041-32400 N); 100 E/ml Penicillin und 0,2 % Streptomycin (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD, USA) vermehrt. Nach 5 48 h wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit 0,05 % trypsinhaltiger PBS 5 min inkubiert. Danach wurde mit Medium neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation bei 300 xg gesammelt. 10 Zur Lyse der Zellen wurde kurz das Pellet mit Lysispuffer (5mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 10 % Glycerin) gewaschen und danach in einer Konzentration von 10⁷-Zellen /ml Lysispuffer 30 min bei 4°C inkubiert. Die Zellen wurden bei 200 xg 10 min zentrifugiert und das Pellet in flüssigem Stickstoff gelagert.

15 Bindungstests

Für den D₃-Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 2 mM MgCl₂, 10µM Quinolinol, 0,1 % Ascorbinsäure und 20 0,1 % BSA) in einer Konzentration von ca. 10⁶ Zellen/250 µl Testansatz suspendiert und bei 30°C mit 0,1 nM ¹²⁵Jodsulpirid in Anwesenheit und Abwesenheit von Testsubstanz inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 10⁻⁶M Spiperon bestimmt.

25 Nach 60 min wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtration über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrennt und die Filter mit eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 30 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

Die Bestimmung der K_i-Werte erfolgte über nichtlineare Regressionsanalyse mit dem Programm LIGAND.

2) D₂-Bindungstest
Membranpräparationen

a) Nucleus caudatus (Rind)

5 Nucleus caudatus wurde aus Rinderhirn entfernt und in eiskalter 0,32 M Saccharose-Lösung gewaschen. Nach Gewichtsbestimmung wurde das Material zerkleinert und in 5 - 10 Volumen Saccharose-Lösung mit einem Potter-Evehjem Homogenisator (500 U/min) homogenisiert. Das Homogenat wurde bei 10 3000 x g 15 Minuten (4°C) zentrifugiert und der resultierende Überstand einer weiteren 15minütigen Zentrifugation bei 40000 x g unterworfen. Danach wurde der Rückstand zweimal mit 50 mM Tris-HCl, pH 7,4 durch Resuspension und Zentrifugation gewaschen. Die Membranen wurden bis zum Gebrauch in 15 flüssigem N₂ gelagert.

b) Striatum (Ratte)

20 Striatum von Sprague-Dawley Ratten wurden in eiskalter 0,32 M Saccharose-Lösung gewaschen. Nach Gewichtsbestimmung wurden die Hirnteile in 5 - 10 Volumen Saccharose-Lösung mit einem Potter-Elvehjem Homogenisator (500 U/min) homogenisiert. Das Homogenat wurde bei 40000 x g 10 Minuten (4°C) zentrifugiert, danach wurde der Rückstand mit 50 mM Tris-HCl, 0,1 mM EDTA und 0,01 % Ascorbinsäure (pH 7,4) mehrmals 25 durch Resuspension und Zentrifugation gewaschen. Der gewaschene Rückstand wurde mit dem obengenannten Puffer resuspendiert und 20 Minuten bei 37°C inkubiert (zwecks Abbau des endogenen Dopamins). Anschließend wurden die Membranen zweimal mit Puffer gewaschen und in Portionen in flüssigem Stickstoff eingefroren. Die Membranpräparation war maximal 1 30 Woche stabil.

Bindungstesta) ^3H -Spiperon ($D_2\text{low}$)

Nucleus caudatus-Membranen wurden in Inkubationspuffer (mM:

5 Tris-HCl 50, NaCl 120, KCl 5, MgCl_2 1, CaCl_2 2, pH 7,4) aufgenommen. Verschiedene Ansätze von je 1 ml wurden hergestellt:

- Totale Bindung: 400 μg Membranen + 0,2 nmol/l ^3H -Spiperon (Du Pont de Nemours, NET-565).
- Unspezifische Bindung: wie Ansätze für totale Bindung + 10 μM (+)-Butaclamol.
- Prüfsubstanz: wie Ansätze für totale Bindung + steigende Konzentrationen von Prüfsubstanz.

15 Nach erfolgter Inkubation bei 25°C für 60 Minuten wurden die Ansätze über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Fa. Zinsser, Frankfurt) filtriert und die Filter mit eiskaltem 50 mM Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

20 25 Die Bestimmung der K_i -Werte erfolgte über nichtlineare Regressionsanalyse mit dem Programm LIGAND oder durch Umrechnung der IC_{50} -Werte mit Hilfe der Formel von Cheng und Prusoff.b) ^3H -ADTN ($D_2\text{high}$)30 Striatummembranen wurden in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4, 1 mM MnCl_2 und 0,1 % Ascorbinsäure) aufgenommen.

35 Verschiedene Ansätze von je 1 ml wurden hergestellt.

- Totale Bindung: 300 μg Naßgewicht + 1 nM ^3H -ADTN (Du Pont de Nemours, Kundensynthese) + 100 nM SCH 23390 (Belegung von D1-Rezeptoren).

- Unspezifische Bindung: wie Ansätze für totale Bindung + 50 nM Spiperon.

- Prüfsubstanz: wie Ansätze für totale Bindung + steigende Konzentrationen von Prüfsubstanz.

5

Nach erfolgter Inkubation bei 25°C für 60 Minuten wurden die Ansätze über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Fa. Zinsser, Frankfurt) filtriert und die Filter mit eiskaltem 50 nM Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

10

15 Die Auswertung erfolgte wie unter a).

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen in diesen Tests sehr gute Affinitäten und hohe Selektivitäten gegenüber dem D₃-Rezeptor. Die erhaltenen Werte sind für repräsentative Verbindungen in der nachfolgenden Tabelle 9 zusammengestellt.

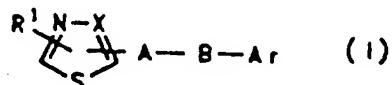
Tabelle 9
Rezeptorbindung

25	Beisp.Nr.	D ₃ 125 J-Sulpirid	D ₂ ³ H-Spiperon	Selektivität K _i D ₂ /K _i D ₃
		K _i [nM]	K _i [nM]	
25	2	1,4	65	46
30	13	0,6	25	41
	16	10,9	402	36
	23	6,3	200	31
	49	6,5	560	86
	51	8,3	500	62
35	53	2,95	145	50
	56	27,0	3500	70
	58	1,7	225	132

Patentansprüche

1. Verwendung von Thiazol- und Thiadiazolverbindungen der Formel I:

10



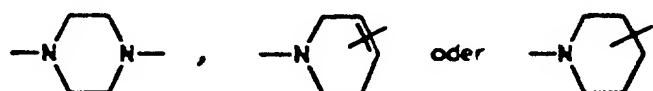
worin

15 A für eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₁₈-Alkylengruppe steht, die gegebenenfalls wenigstens eine Gruppe umfassen kann, die ausgewählt ist unter O, S, NR³, CONR³, NR³CO, COO, OCO, und einer Doppel- oder Drei-fachbindung,

20

B für einen Rest der Formel steht:

25



30 R¹ für H, Halogen, CN, CO₂R², NR²R³, OR³, CF₃ oder C₁-C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₈-Alkyl oder Halogen substituiert ist, steht;

35 R² für H, C₁-C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₈-Alkyl oder Halogen substituiert ist, oder Phenyl-C₁-C₈-alkyl steht;

35

R³ die für R² angegebenen Bedeutungen besitzt oder für COR² oder CO₂R² steht;

5 X für N oder CR⁴ steht, wobei R⁴ für H, C₁-C₈-Alkyl, das
gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₈-Alkyl oder Halogen sub-
stituiert ist, oder Phenyl, das gegebenenfalls durch
Halogen, CF₃, C₁-C₈-Alkyl oder C₁-C₈-Alkoxy
substituiert ist, steht;

10 Ar für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Triazinyl steht,
wobei Ar gegebenenfalls ein bis vier Substituenten
aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt
sind unter H, OR³, C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl, C₂-C₈-
Alkinyl, Halogen, CN, CO₂R², NO₂, SO₂R², SO₃R², NR²R³,
SO₂NR²R³, SR², CF₃, CHF₂, einem 5- oder 6-gliedrigen
15 carbocyclischen, aromatischen oder nicht-aromatischen
aromaticischen oder nicht-aromatischen Ring mit 1 bis 3
Heteroatomen, die ausgewählt sind unter O, S und N,
wobei der carbocyclische oder der heterocyclische Ring
gegebenenfalls substituiert ist durch C₁-C₈-Alkyl,
20 Halogen, OC₁-C₈-Alkyl, OH, NO₂ oder CF₃ und wobei Ar
gegebenenfalls auch mit einem carbocyclischen oder
heterocyclischen Ring der oben definierten Art
kondensiert sein kann,

25 sowie der Salze davon mit physiologisch verträglichen Säuren
zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behand-
lung von Erkrankungen, die auf Dopamin-D₃-Rezeptorantagoni-
sten bzw. -agonisten ansprechen.

2. 30 Verwendung von Thiazol- und Thiadiazolverbindungen der For-
mel I, worin

35 R¹ für H, Halogen, CN, CO₂R², NR²R³, OR³, CF₃ oder C₁-C₈-
Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₈-Alkyl oder
Halogen substituiert ist, steht;

35 R² für H, C₁-C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-
C₈-Alkyl oder Halogen substituiert ist, oder Phenyl-C₁-

C_8 -alkyl steht;

Ar für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Triazinyl steht, wobei Ar gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, OR^3 , C_1-C_8 -Alkyl, Halogen, CN, CO_2R^2 , NO_2 , SO_2R^2 , SO_3R^2 , NR^2R^3 , $SO_2NR^2R^3$, SR^2 , CF_3 , CHF_2 , Phenyl, einem 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen, aromatischen oder nicht-aromatischen Ring und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen oder nicht-aromatischen Ring mit 1 bis 3 Heteroatomen, die ausgewählt sind unter O, S und N, wobei der carbocyclische oder der heterocyclische Ring gegebenenfalls substituiert ist durch C_1-C_8 -Alkyl, Halogen, OC_1-C_8 -Alkyl, OH, NO_2 oder CF_3 und wobei Ar gegebenenfalls auch mit einem carbocyclischen oder heterocyclischen Ring der oben definierten Art kondensiert sein kann,

und A, B, R^1 , R^2 und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2 von Verbindungen der Formel I, worin A für C_3-C_{14} -Alkylen steht, das gegebenenfalls wenigstens eine Gruppe umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S, NR^3 und einer Doppel- oder Dreifachbindung.

4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 von Verbindungen der Formel I, worin

30 R^1 für H, OR^3 oder NR^2R^3 steht, wobei R^2 und R^3 unabhängig voneinander für H, C_1-C_8 -Alkyl oder Phenyl- C_1-C_8 -alkyl stehen,

35 R^4 für H oder C_1-C_8 -Alkyl steht, wenn X für CR^4 steht,

A für C_3 - C_{12} -Alkylen steht, das gegebenenfalls wenigstens eine Gruppe umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S, NR^3 und einer Doppel- oder Dreifachbindung;

5 Ar für Phenyl, Pyrimidinyl oder Pyridyl steht, das gegebenenfalls einen, zwei, drei oder vier Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, C_1 - C_8 -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC_1 - C_8 -Alkyl oder Halogen substituiert ist, Phenyl, Naphthyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen oder nicht-aromatischen Rest mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter O, N und S, CHF_2 , CF_3 , Halogen, NO_2 , CN, OR^3 oder SR^2 steht, wobei R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

5. Verwendung nach Anspruch 4 von Verbindungen der Formel I,
20 worin

B für $-\text{N}(\text{---})_2-$ oder $-\text{N}(\text{---})=\text{}$ steht.

6. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche von
25 Verbindungen der Formel I, worin
Ar für Phenyl steht, das einen, zwei, drei oder vier Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, C_1 - C_8 -Alkyl, Phenyl, Naphthyl, Pyrrolyl, CHF_2 , CF_3 , Halogen, NO_2 , CN, OH, OC_1 - C_8 -Alkyl, SH und SC_1 - C_8 -Alkyl.

7. Verwendung nach Anspruch 6, wobei Ar einen oder zwei Substituenten aufweist, die in 3- bzw. 3,5-Position stehen.

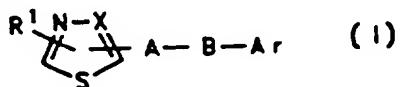
35 8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 von Verbindungen der Formel I, worin Ar für Pyrimidinyl steht, das ein bis drei Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander

ausgewählt sind unter H, C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl, Pyrrolyl, OH, OC₁-C₈-Alkyl, CHF₂, CF₃ und Halogen.

5 9. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 von Verbindungen der Formel I, worin Ar für Pyridinyl steht, das ein bis vier Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl, C₂-C₈-Alkinyl, Phenyl, Naphthyl, Pyrrolyl, OH, OC₁-C₈-Alkyl, CHF₂, CF₃, CN und Halogen.

10 10. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche von Verbindungen der Formel I, worin X für N steht.

15 11. Verbindungen der Formel I:

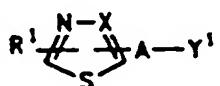


20 20. worin A für eine geradkettige oder verzweigte C₇-C₁₈-Alkylengruppe steht, die gegebenenfalls eine Gruppe umfassen kann, die ausgewählt ist unter O, S, NR³, CONR³, NR³CO, COO, OCO und einer Doppel- oder Dreifachbindung, und R¹, R², R³, B und Ar die in den Ansprüchen 1, 2 und 4 bis 10 angegebenen Bedeutungen besitzen.

25

12. 12. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß

30 30. i) eine Verbindung der allgemeinen Formel II:



35 35. worin Y¹ für eine übliche Abgangsgruppe steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III:

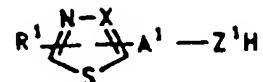
H - B - Ar

umsetzt;

5 ii) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A
ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder NR³ umfaßt:

a) einer Verbindung der allgemeinen Formel IV:

10



15 worin Z¹ für O, S oder NR³ steht und A¹ für C₀-C₁₈-
Alkylen steht, mit einer Verbindung der allgemei-
nen Formel VI

Y¹ - A² - B - Ar

20

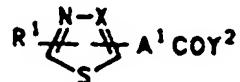
worin Y¹ die oben angegebenen Bedeutungen besitzt
und A² für C₁-C₁₈-Alkylen steht, wobei A¹ und A²
zusammen 7 bis 18 Kohlenstoffatome aufweisen,
umsetzt;

25

iii) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A
die Gruppe COO oder CONR³ umfaßt:

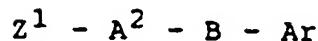
a) eine Verbindung der allgemeinen Formel VII:

30



35 worin Y² für OH, OC₁-C₄-Alkyl, Cl oder zusammen
mit CO für eine aktivierte Carboxylgruppe steht,
und A¹ die oben angegebenen Bedeutungen besitzt,

mit einer Verbindung der Formel VIII:



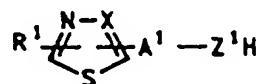
5

worin A^2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, und z^1 für OH oder NR^3 steht, umsetzt,

10 iv) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe OCO oder NR^3CO umfaßt:

a) eine Verbindung der Formel IV

15



20 worin z^1 für O oder NR^3 steht, mit einer Verbin-

dung der Formel X:



25 worin A^2 und y^2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, umsetzt, wobei R^1 , R^2 , A, B und Ar die in Anspruch 7 angegebenen Bedeutungen besitzen.

30 13. Pharmazeutisches Mittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 11, gegebenenfalls zusammen mit physiologisch akzeptablen Trägern und/oder Hilfsstoffen.

35 14. Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen, die auf Dopamin- D_3 -Rezeptorliganden ansprechen, wobei man einer Person, die einer derartigen Behandlung bedarf, eine wirksame Menge einer wie in einem der Ansprüche 1 bis 11 definierten Verbindung verabreicht.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Appl. No.

PCT/EP 95/02783

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 A61K31/435 A61K31/44 A61K31/445

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,92 22540 (BASF AG) 23 December 1992 cited in the application see the whole document ---	1-14
A	WO,A,92 22542 (BASF AG) 23 December 1992 cited in the application see the whole document ---	1-14
A	WO,A,92 22541 (BASF AG) 23 December 1992 cited in the application see the whole document ---	1-14

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 September 1995

Date of mailing of the international search report

10.11.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patenttaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Mair, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 95/02783

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	THE JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 34, no. 6, 1991 pages 1860-1866, LOWE, J.A. ET AL '1-Naphthylpiperazine derivatives as potential atypical antipsychotic agents' see compounds 8 & 11 ---	1-14
X A	EP,A,0 409 048 (BASF AG) 23 January 1991 see the whole document in particular page 6, line 39 ---	1,2,4-9 11-14
X A	EP,A,0 345 533 (WARNER LAMBERT CO) 13 December 1989 see the whole document ---	1,2,4-9 11-14
X	GB,A,1 149 110 (MERCK AG) 16 April 1969 see the whole document ---	1,2,4,5, 7-9 11-14
X A	WO,A,92 07831 (WARNER LAMBERT CO) 14 May 1992 see claims 8-12 ---	1,2,4-7 11-14
A	EP,A,0 282 133 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 14 September 1988 see the whole document in particular compounds 67 and 72; page 41, lines 34-35; page 42, table 1 ---	1-14
A	EP,A,0 356 333 (SANOFI SA) 28 February 1990 see the whole document -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 95/02783

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: 1-14 because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

Due to the large number of compounds theoretically defined by formula I in claims 1 and 11, the search had to be limited for reasons of economy. The search was confined to the compounds illustrated with examples and to the inventive concept.
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat'l Application No

PCT/EP 95/02783

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO-A-9222540	23-12-92	DE-A- 4119756 CA-A- 2111439 EP-A- 0589903 JP-T- 6508112 US-A- 5418235		17-12-92 23-12-92 06-04-94 14-09-94 23-05-95
WO-A-9222542	23-12-92	DE-A- 4119758 CA-A- 2111442 EP-A- 0596891 JP-T- 6507887 US-A- 5401743		17-12-92 23-12-92 18-05-94 08-09-94 28-03-95
WO-A-9222541	23-12-92	DE-A- 4119755 CA-A- 2111440 EP-A- 0592453 JP-T- 6510983 US-A- 5424312		17-12-92 23-12-92 20-04-94 08-12-94 13-06-95
EP-A-0409048	23-01-91	DE-A- 3923675 AT-T- 116972 CA-A- 2020288 DE-D- 59008226 JP-A- 3052877 US-A- 5071864		24-01-91 15-01-95 19-01-91 23-02-95 07-03-91 10-12-91
EP-A-0345533	13-12-89	US-A- 4935424 AU-B- 3742789 WO-A- 8911476		19-06-90 12-12-89 30-11-89
GB-A-1149110		DE-A- 1695410 FR-M- 7405 NL-A- 6804594		08-04-71 03-11-69 21-10-68
WO-A-9207831	14-05-92	US-A- 5273977 AU-A- 9123191 EP-A- 0556332 JP-T- 6501952		28-12-93 26-05-92 25-08-93 03-03-94
EP-A-0282133	14-09-88	AU-B- 593720 AU-B- 1270288		15-02-90 08-09-88

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inten ~~nal~~ Application No**PCT/EP 95/02783**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0282133		CA-A-	1266048	20-02-90
		CN-B-	1026588	16-11-94
		DE-A-	3882556	02-09-93
		DE-T-	3882556	18-11-93
		ES-T-	2059489	16-11-94
		FI-B-	93728	15-02-95
		IE-B-	61595	16-11-94
		JP-A-	63301879	08-12-88
		SU-A-	1637663	23-03-91
		US-A-	4943580	24-07-90
<hr/>		EP-A-0356333	28-02-90	FR-A- 2636628 23-03-90
				JP-A- 2108679 20-04-90
				US-A- 5086053 04-02-92
<hr/>				

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/02783

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K31/435 A61K31/44 A61K31/445

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO,A,92 22540 (BASF AG) 23.Dezember 1992 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-14
A	WO,A,92 22542 (BASF AG) 23.Dezember 1992 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-14
A	WO,A,92 22541 (BASF AG) 23.Dezember 1992 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-14

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siche Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- E* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. Aktenzeichen

PCT/EP 95/02783

C(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	THE JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 34, Nr. 6, 1991 Seiten 1860-1866, LOWE, J.A. ET AL '1-Naphthylpiperazine derivatives as potential atypical antipsychotic agents' siehe Verbindungen 8 & 11 ---	1-14
X	EP,A,0 409 048 (BASF AG) 23.Januar 1991	1,2,4-9
A	siehe das ganze Dokument insbesondere Seite 6, Zeile 39 ---	11-14
X	EP,A,0 345 533 (WARNER LAMBERT CO) 13.Dezember 1989	1,2,4-9
A	siehe das ganze Dokument ---	11-14
X	GB,A,1 149 110 (MERCK AG) 16.April 1969	1,2,4,5, 7-9 11-14
A	siehe das ganze Dokument ---	
X	WO,A,92 07831 (WARNER LAMBERT CO) 14.Mai 1992	1,2,4-7
A	siehe Ansprüche 8-12 ---	11-14
A	EP,A,0 282 133 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 14.September 1988 siehe das ganze Dokument insbesondere Verbindungen 67 & 72; Seite 41, Zeile 34-35; Seite 42, Tabelle 1 ---	1-14
A	EP,A,0 356 333 (SANOFI SA) 28.Februar 1990 siehe das ganze Dokument -----	1-14

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. _____ weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. Ansprüche Nr. 1-14 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
Wegen der grossen Zahl der Verbindungen, die die Formel in Ansprüchen 1 und 11 theoretisch definiert, musste die Recherche aus ökologischen Gründen ein geschränkt werden. Die Recherche beschränkte sich auf die durch Beispiele erläuterten Verbindungen und den erfinderischen Gedanken.
3. Ansprüche Nr. _____ weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inten. Aktenzeichen

PCT/EP 95/02783

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A-9222540	23-12-92	DE-A- 4119756 CA-A- 2111439 EP-A- 0589903 JP-T- 6508112 US-A- 5418235	17-12-92 23-12-92 06-04-94 14-09-94 23-05-95
WO-A-9222542	23-12-92	DE-A- 4119758 CA-A- 2111442 EP-A- 0596891 JP-T- 6507887 US-A- 5401743	17-12-92 23-12-92 18-05-94 08-09-94 28-03-95
WO-A-9222541	23-12-92	DE-A- 4119755 CA-A- 2111440 EP-A- 0592453 JP-T- 6510983 US-A- 5424312	17-12-92 23-12-92 20-04-94 08-12-94 13-06-95
EP-A-0409048	23-01-91	DE-A- 3923675 AT-T- 116972 CA-A- 2020288 DE-D- 59008226 JP-A- 3052877 US-A- 5071864	24-01-91 15-01-95 19-01-91 23-02-95 07-03-91 10-12-91
EP-A-0345533	13-12-89	US-A- 4935424 AU-B- 3742789 WO-A- 8911476	19-06-90 12-12-89 30-11-89
GB-A-1149110		DE-A- 1695410 FR-M- 7405 NL-A- 6804594	08-04-71 03-11-69 21-10-68
WO-A-9207831	14-05-92	US-A- 5273977 AU-A- 9123191 EP-A- 0556332 JP-T- 6501952	28-12-93 26-05-92 25-08-93 03-03-94
EP-A-0282133	14-09-88	AU-B- 593720 AU-B- 1270288	15-02-90 08-09-88

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inten eines Aktenzeichen

PCT/EP 95/02783

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0282133		CA-A- 1266048 CN-B- 1026588 DE-A- 3882556 DE-T- 3882556 ES-T- 2059489 FI-B- 93728 IE-B- 61595 JP-A- 63301879 SU-A- 1637663 US-A- 4943580	20-02-90 16-11-94 02-09-93 18-11-93 16-11-94 15-02-95 16-11-94 08-12-88 23-03-91 24-07-90
EP-A-0356333	28-02-90	FR-A- 2636628 JP-A- 2108679 US-A- 5086053	23-03-90 20-04-90 04-02-92

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.